FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N° 868

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Fernand SARFATI
né le 3 Septembre 1932 à Tunis (Tunisie)
Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le :

ERYTHROBLASTOPENIE AIGUE D'OWREN - GASSER.

Président : Mr. JULIEN MARIE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Fernand SARFATI

né le 3 Septembre 1932 à Tunis (Tunisie)

Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le :

ERYTHROBLASTOPENIE AIGUE D'OWREN - GASSER.

Président : Mr. JULIEN MARIE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1e CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
	KELLERSHOHN (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père

Qui m'a laissé un si grand souvenir
de courage et de bonté.

A ma Mère, à qui je dois tout

Humble témoignage d'affection et
de reconnaissance.

A mon Frère, à ma Soeur

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de Clinique de
Pédiatrie Sociale à la Faculté de
Médecine de Paris

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En hommage respectueux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538114_0031

A Monsieur HENNEQUET

Qui a bien voulu nous fournir le sujet de cette thèse et nous prodiguer de précieux conseils.

En témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur CAROLI

Médecin à l'Hôpital Saint-Antoine

Monsieur WOLFROMM

Médecin des Hôpitaux,
Professeur Agrégé

Monsieur ROYER

Professeur Agrégé

Monsieur AUNANNAIRE

Médecin des Hôpitaux
Professeur Agrégé

Monsieur LAPLANE

Médecin des Hôpitaux
Professeur Agrégé.

I N T R O D U C T I O N

L'étude des crises d'anémie aiguë au cours de la maladie de Minkowski Chauffard a permis d'individualiser un mécanisme pathogénique particulier de déglobulisation. En 1948 en effet, Owren (20) décrivait chez 6 malades, dont 4 appartenaient à la même famille, une crise aplasique de courte durée pendant laquelle les signes d'hémolyse devenaient moins intenses : l'ictère s'atténuait, la bilirubine et l'urobiline s'abaissait à des valeurs normales. Dans le sang circulant, il notait en même temps une anémie intense avec disparition complète des réticulocytes, une leucopénie et thrombocytopénie. Parallèlement, il observait au niveau de la moëlle une très forte diminution des érythroblastes avec présence de formes jeunes. Enfin, la guérison de la crise était souvent annoncée par une augmentation considérable du taux des globules blancs dans le sang circulant, qui pouvait atteindre des valeurs supérieures à 40.000 G.B./mm^3, avec déviation vers la gauche de la formule d'Arneth.

De nombreux cas analogues furent par la suite rapportés. L'examen soigneux du sang périphérique (surtout des réticulocytes) et de la moëlle osseuse dans les phases "critiques" de la maladie de Minkowski Chauffard a conduit à la reconnaissance d'un état non régénératif, purement transitoire, s'ajoutant au fait déjà admis d'un mécanisme hyperhémolytique.

Tandis que le concept d'une érythroblastopénie médullaire, au cours des anémies hémolytiques constitutionnelles se répand de plus en plus, une nouvelle et intéressante remarque est faite par le pédiatre Suisse Gasser (14 - 15). Cet auteur dès 1949 montre que l'érythroblastopénie aiguë peut survenir, même en l'absence d'hémo-

lyse, le temps normal de survie des hématies étant alors souvent responsable de l'absence d'anémie notable lors de la crise, et de leur méconnaissance.

Les 10 cas rapportés par Gasser concernaient des enfants dont l'âge variait de 1 an et demi à 12 ans. Ils étaient atteints de maladies diverses et présentaient presque tous des antécédents allergiques et une certaine labilité de leur système hémopoïétique. Les réactions sanguines anormales étaient représentées par une éosinophilie, parfois si forte qu'elle peut évoquer un processus leucémique, par une anémie carentielle à mégalocytes, par une tendance à l'érythroblastose périphérique et par des crises de granulocytopénie.

Les affections au cours desquelles survient le syndrome sont multiples. L'auteur retrouvait surtout des réactions toxi-allergiques, telles que purpura anaphylactique, une hypersensibilité médicamenteuse, infiltrat pulmonaire à éosinophiles, une chorée mineure, etc... Les facteurs déclenchants furent variés dans les cas pris en exemple: ce fut une fois une piqûre d'insecte, une fois l'administration de luminal et deux fois celle d'huile de chénopode. Dans d'autres cas la cause fut probablement une maladie infectieuse virale et dans un cas, une pneumonie atypique avec apparition d'auto-anticorps froids. Selon l'auteur les crises d'aplasie érythroblastique sont déclenchées par des facteurs exogènes : toxines, médicaments ou infection; mais une prédisposition constitutionnelle est nécessaire.

D'autres observations d'érythroblastopénie aiguë ont été décrites par la suite : au cours de l'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps par Véras et Manios (35); au cours de favisme, après la crise hémolytique, et pendant la phase de convalescence par Manios (26) (1956); Cazal, Izarn et Henberger (5) ont décrit ce blocage dans un cas d'anémie hémolytique acquise, qu'ils ont bien étudié par la méthode caryométrique.

D'autres auteurs ont encore observé ce blocage de maturation

dans diverses maladies infectieuses et toxi-allergiques dans des carences en protéines Kwashivikor au cours de l'anurie, et dans quelques hémopathies malignes (lymphoblastome) (19), (38), (41). Récemment, Kho O Dang et Markum (18) ont décrit 4 cas d'érythroblastopénie aiguë, survenant chez des enfants au cours de maladies diverses, telles que Entérite, Bronchopneumonie, crises convulsives, méningites purulentes, troubles de la nutrition. Ils ont constaté en même temps la présence d'une moëlle active avec mégaloblastes, chez l'un des enfants, après, et chez les autres avant la crise aplasique; signalons enfin l'étude de 10 cas, entreprise par Chorémis et Coll. (7), au cours de maladies infectieuses les plus variées.

Nous allons décrire dans les pages qui vont suivre :

- Les nombreux tableaux cliniques que peut revêtir ce syndrome.

- Leur dénominateur commun représenté par un syndrome hématologique.

- Les diverses hypothèses pathogéniques actuelles.

Dans un second temps, nous rapporterons, parmi les observations récemment décrites, celles qui nous semblent le mieux situer les différents aspects de l'affection.

Nous présenterons enfin une observation personnelle et les hypothèses étiologiques qu'elle a soulevées.

LE SYNDROME D'OWREN GASSER

CLINIQUE

La survenue d'une érythroblastopénie du type Owren Gasser au cours d'affections très diverses, lui fait revêtir une expression clinique des plus variables : c'est essentiellement chez les sujets anémiques que l'érythroblastopénie va revêtir une expression bruyante; tous les types d'anémies peuvent être en cause : anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises, après hémorragies occultes, anémies des parasitoses, des carences protéiques, etc...

Mode de début :

1 - Il est souvent brutal, marqué par un malaise intense, souvent des douleurs abdominales, puis une hyperthermie à 39°, 40°, tandis qu'une pâleur intense s'installe rapidement. Une splénomégalie discrète, une intumescence ganglionnaire est fréquente; au coeur on note souvent un petit souffle systolique anorganique (obs. 4 - 5).

2 - Ailleurs, le début se confond avec les signes d'une maladie pré-existante, qui peuvent alors se modifier . Ces signes s'intriquent alors avec ceux de la maladie déclenchante :

- Au cours des anémies hémolytiques congénitales, c'est souvent une diminution de l'ictère; la coloration cutanée palit, les urines s'éclaircissent, alors que l'anémie s'accentue en quelques jours; mais les signes physiques restent inchangés. L'étude biologique montre habituellement une diminution du taux de la bilirubine indi-

recte, mais une augmentation de celui du fer sérique (obs. 1).

- Au cours des accidents d'hypersensibilité on relève souvent une éruption de type scarlatiniforme ou rubéoliforme, qui après 24 h ou 48 h prend un aspect purpurique, mais habituellement sans anémie clinique concomittante ni modification des organes hémopoïétiques (obs. 2 - 8).

3 - Parfois même l'érythroblastopénie peut être découverte fortuitement au cours d'un examen systématique de moëlle mettant en évidence le déficit transitoire de la myélo érythropoïèse. Ce syndrome peut apparaître en effet chez des enfants ne présentant aucune modification du sang périphérique , exception faite de la réticulocytopénie qui d'autre part est rarement étudiée chez des sujets ne présentant pas de signe d'anémie (obs. 3).

Syndrome hématologique

Le diagnostic de toutes ces formes d'expressions cliniques si diverses repose sur l'examen du sang et de la moëlle osseuse qui vont mettre en évidence les signes essentiels.

a - Le sang périphérique

- L'anémie quoique d'intensité variable est très fréquente. Le chiffre des G.R. peut atteindre dans certains cas 1.500.000. Des transfusions sont alors souvent nécessaires pour passer le cap aigu. (Obs. 1 - 4 - 5 - 6 - 8). Mais le signe le plus important reste l'absence des réticulocytes dans le sang circulant. Cette réticulocytopénie peut manquer au début de la maladie du fait des réserves médullaires, mais très vite elle est totale.

- La formule blanche est peu modifiée; une légère leucopénie avec neutropénie, surtout une thrombopénie modérée l'accompagne.

- Enfin, les autres caractères du sang périphérique sont variables et fonction de l'état compliqué par la crise (anémie microsphénocytaire, anémie drépanocytaire, éosinophiles, monocytose, etc...).

b - La moëlle osseuse

- Elle objective la disparition quasi complète des éléments de la lignée érythropoïétique. En même temps, au moment de la disparition des érythroblastes, on observe souvent, l'apparition de cellules géantes particulières dont la structure se rapproche parfois de celui des éléments réticulo-histiocytaires, mais dont la taille est nettement supérieure. Ce sont des cellules de 20 à 60 microns, tantôt rondes, tantôt ovales, présentant parfois des expansions cytoplasmiques entre les cellules voisines. Le noyau arrondi ou ovale peut atteindre 35 microns de diamètre, sa chromatine est finement ouvragée comme celles des proérythroblastes; il présente 1 ou plusieurs nucléoles, parfois eux aussi de grande taille. Le cytoplasme est nettement basophile avec souvent un halo périnucléaire plus clair et parfois de petites vacuoles. Parfois, s'observent des cellules plurinucléées, ces noyaux peuvent eux mêmes être de plus grande taille que normalement, plus rarement des mitoses uni ou multipolaires.

- Les cellules des séries granulocytaires et mégacaryocytaire par contre sont normales, présentant parfois cependant une déviation à gauche de leur courbe de maturation et quelques polynucléaires neutrophiles géants.

- Les éléments lymphoïdes ne sont pas modifiés en nombre et en aspect.

Evolution

L'évolution de la crise achève de caractériser l'érythroblastopénie aiguë.

- Dans la plupart des cas, après quelques jours, parfois une dizaine ou même plus, au cours desquels des transfusions sont parfois nécessaires en cas d'anémie importante, la moëlle reprend son activité. Une érythroblastose peut s'observer alors, pouvant atteindre 40 à 60 % des cellules médullaires.

Dans le sang circulant, les réticulocytes réapparaissent souvent à des taux élevés. Enfin, une poussée leucocytaire est fréquente, elle annonce la guérison avant même la réparation de l'anémie (obs. 8).

La guérison est habituellement complète et ne laisse aucune séquelle.

- Dans certains cas cependant, la réparation de l'anémie est lente à se produire; le taux des G.R. reste aux alentours de 3.000.000 3.500.000, et il faut parfois un an pour atteindre le chiffre de 4 millions (obs. 5). Peut être persistera-t-il une insuffisance médullaire relative analogue à celles décrites par Jean Bernard et Najean (3).

Diagnostic différentiel

Il faut distinguer l'érythroblastopénie aiguë de l'érythroblastopénie chronique essentielle, avec anémie aplastique de type Josephs - Blackfan - Diamond. Le diagnostic ne se pose qu'au cours des tous premiers mois de la vie; l'attention est attirée par la pâleur intense du nourrisson, par ailleurs bien portant. L'examen clinique est généralement négatif, encore que l'on ait signalé une hépatosplénomégalie. L'hémogramme met en évidence là aussi l'anémie importante aux environs de 1 million, sans anomalie blanche ou plaquettaire, et la diminution des réticulocytes.

Le myélogramme objective l'anomalie de la série rouge : soit diminution du taux des érythroblastes, soit seulement trouble de la maturation des érythroblastes, sans modification de leur taux. Mais ici surtout, la maladie évolue sur plusieurs années, nécessitant des transfusions répétées.

Pathogénie

Le mécanisme de l'érythroblastopénie a été diversement interprété. Dameshek et Bloom (8) qui ont étudié ce syndrome dans les anémies hémolytiques constitutionnelles ont admis que le blocage érythroblastopénique était la conséquence d'une hémolyse accrue, ce que démontrait l'intensité de la microsphécocytose (autour de 50 %) la forte diminution de la résistance osmotique des hématies, et l'accroissement du stercobilinogène fécal, compte tenu de la baisse de la concentration en hémoglobine des hématies.

Mais nous avons vu depuis que ce phénomène pouvait survenir en dehors de toute hémolyse, et dans de nombreux cas, les signes d'hémolyse n'ont qu'une importance de second plan dans le tableau clinique (obs. 2 - 3 - 6 - 7 - 8). Owren a invoqué l'hypothèse d'un épuisement médullaire chez ses malades souffrant d'une hémolyse chronique. Mais les arguments cliniques (début et fin brusques, restitution complète après la crise) et expérimentaux (Thèse Najean), ne sont pas en faveur de cette hypothèse. Enfin, comment peut on parler d'épuisement médullaire, alors que nous savons que la crise peut survenir chez des sujets à érythropoïèse jusque là intacte.

Les deux hypothèses les plus plausibles restent, soit celle faisant intervenir une atteinte allergique de la moëlle, l'allergène pouvant être un toxique; soit celle qui met en cause un agent infectieux viral ou autre.

La 1ère hypothèse a contre elle le fait que seul Gasser a noté

les particularités du terrain personnel et familial et que l'éosinophilie n'est pas présente dans d'autres observations.

La seconde a pour elle la très grande fréquence d'un épisode d'allure infectieux dans les antécédents immédiats, la concomittance de l'érythroblastopénie chez divers membres de la même famille (27 - 30), la connaissance chez l'animal, d'affections virales spécifiques de l'atteinte de certaines lignées de la moëlle. Les divers examens pratiqués ont été dans la plupart des cas, incapables de mettre en évidence un agent infectieux de type connu, mais en dehors des cas où les réactions spécifiques du virus grippal B ont été positives, comme l'ont montré certains auteurs, il ne semble pas que l'on ait mis en oeuvre d'autres tests que ceux de routine. L'hypothèse la plus fréquemment admise actuellement est qu'il s'agit d'une affection virale banale et courante, latente chez les sujets dont la durée de vie des hématies est assez longue, pour que l'arrêt temporaire de la production érythrocytaire puisse être sans conséquence manifeste sur le volume globulaire. L'argument émis par Dameshek et Bloom selon lequel la splénectomie empêche dans la maladie de Minkowski Chauffard la récidive de tels épisodes ne prouve en rien le rôle éventuel de la rate (par ailleurs controversé par l'existence de crises semblables chez des sujets sans splénomégalie et sans hémolyse) et n'infirme pas l'hypothèse précédente. L'étude isotopique a confirmé en effet avec certitude le fait que chez ces sujets la durée de vie des hématies revenait à la normale, et dans ces conditions, il n'y a aucun motif pour penser qu'une érythroblastopénie aiguë passagère ne passerait pas inapperçue comme chez le sujet normal.

Il semble que dans tous les cas, le même mécanisme soit en cause. Les constatations cliniques et histologiques très voisines dans toutes les observations en sont une preuve. Et si c'est surtout au cours des affections hémolytiques que l'érythroblastopénie aiguë transitoire a été décrite, ceci tient sans nul doute au fait que chez ces sujets, un arrêt passager de la production de la lignée

rouge se fait beaucoup plus rapidement sentir, du fait de la courte durée de vie des hématies. On a montré en effet (Najean) (29), qu'un arrêt de la production totale de 3 semaines chez un sujet normal n'entrainerait une diminution du volume globulaire que d'un sixième.

OBSERVATIONS

Nous rapporterons ci-dessous un certain nombre d'observations d'érythroblastopénie aiguë de type Owren Gasser, dont un cas personnel, qui nous semblent particulièrement évocatrices.

Observation nº 1, empruntée à Marchal - Bilski - Pasquier et Vorias (27).

Elle est analogue aux faits initialement décrits par Owren : crise aplasique survenant au cours d'une anémie hémolytique congénitale microsphécocytaire, avec apparition dans la moëlle d'érythroblastes géants, mais d'évolution aiguë et réversible.

DAR... Renée, 10 ans, entre dans le service pour déglobulisation aiguë le 2 Mars 1959. Il s'agit manifestement d'un ictère hémolytique de Minkowski Chauffard. En 1952, elle a eu une légère poussée ictérique avec des urines foncées qui a duré quelques jours. La crise précédente a éclaté le 26.2.1959, avec une fièvre à 38º. Une asthénie et une pâleur des téguments et des muqueuses qui s'accentuaient progressivement. Urines très peu foncées, selles normales.

Examen à l'entrée : la malade est fébrile, 38º2 et présente des téguments et des muqueuses très pâles. La rate est palpable débordant de deux travers de doigts. Absence d'hépatomégalie. Polymicroadénopathie. Coeur normal. T.A. 8/4. Poids corporel 28 k.
A l'examen de sang on constate une anémie à 1.624.000 G.R. isochrome et absence de réticulocytes dans le sang.

Dans la moëlle, on trouve aussi une érythroblastopénie (série érythroblastique 6 %) et un arrêt de maturation de la série érythroblastique pratiquement jusqu'à l'érythroblaste basophile de petite taille. On observe aussi de grands érythroblastes tétraploïdes mais en petit nombre. Contrastant avec l'érythroblastopénie, la moëlle est riche. La série granulocytaire est normale et le taux des mégacaryocytes normal.

Dans le sang, les hématies sont presque toutes des microsphérocytes, réticulocytes sont pratiquement absents. Les leucocytes sont augmentés (G.R. 14.000), les plaquettes sont normales en nombre.

Hémolyse. Dans les urines augmentation de l'urobiline; ni sels ni pigments biliaires. La bilirubine du plasma est normale (totale 5 mg/l; chloroformosoluble : 0,5 mg/l); le stercobilinogène dans les selles est augmenté (375 mg/100 g de selles et 618 mg/24 h). Le fer sérique est normal (100 γ / 100 cm^3). Dans la moëlle on ne trouve pas d'augmentation de fer. La résistance globulaire à l'hémolyse est très diminuée (début à ClNa 6,8 $^0/_{00}$ complète à 4,4 $^0/_{00}$).

A l'électrophorèse sur papier : hémoglobine du type Hb A

La recherche d'agglutimines irrégulières et de tous les tests immuno-hématologiques répétés plusieurs fois sont (-).

Les tests d'hémostase et de coagulation sont normaux.

La réaction de BW est (-). L'urée sanguine normale (0,25/l).

Le diagnostic d'érythroblastopénie avec arrêt de maturation étant posé la malade est transfusée.

Après la première transfusion, la malade est améliorée et on constate une réparation rapide de l'anémie : le 7 Mars 1959, disparition de l'anémie (G.R. 4.408.000) et crise réticulocytaire dans le

sang (13 %). Dans la moëlle, réaction érythroblastique (58,6 %) avec pourcentage des érythroblastes polychromatophiles et acidophiles très élevé. Enfin, apparition des noyaux K 1/16 très pycnotiques. Les mégacaryocytes dans la moëlle et les plaquettes dans le sang sont normaux. La série granulocytaire dans la moëlle est normale ainsi que dans le sang (G.B. 9.100).

Le 6 Mars 1959, la fièvre s'abaisse. Jusqu'au 16 Mars 1959, la malade a eu 11 transfusions. Le volume de la rate est diminué et déborde de 1/2 travers de doigt. La micropolyadénopathie persiste.

Observation nº 2, empruntée à Malinvand et Blondet (25).

Illustre l'aspect de ces érythroblastopénies bien décrit par Gasser : crise survenue chez un malade ayant présenté dans ses antécédents des accidents d'hypersensibilité.

Il s'agit d'un homme de 45 ans, M. J... jusqu'ici en bonne santé. Le 1er Juin 1957, il utilise un vernis colorant qui avait déjà occasionné chez lui des réactions muqueuses d'hypersensibilité. Le lendemain, il présente quelques troubles digestifs, une ascension thermique à 39°, puis une éruption scarlatiniforme. Un traitement antibiotique est alors prescrit; cependant, la fièvre persiste. Une stomatite survient et l'éruption prend un aspect purpurique.

L'examen somatique ne retient aucun autre élément de diagnostic. Notamment le foie, la rate, les ganglions sont normaux. Par contre l'examen hématologique donne les renseignements suivants : hématies 4.340.000, leucocytes 4.350 dont 41 % de polynucléaires neutrophiles, 15 % de polynucléaires éosinophiles, 31 % de lymphocytes et 13 % de monocytes, plaquettes 100.000. Le chiffre des réticulocytes est inférieur à 1 pour 1.000. Le temps de saignement est de 4', mais le signe du lacet est positif et la résistance capillaire déterminée à la ventouse est de 12 cm de Hg. Le test de Coombs est négatif. Les éléments de moëlle sternale sont relativement pauvres en cellules, surtout il n'y existe presque aucun érythroblaste, les quelques éléments rencontrés étant de grandes cellules à noyaux jeunes et dont le protoplasme est assez fortement basophile. La série granulocytaire et les mégacaryocytes sont normaux.

Un traitement corticoïde est alors prescrit à la dose de 60 mg de Cortancyl par jour. Le 11 Juin, l'état clinique est meilleur, l'éruption commence à palir, la fièvre baisse, mais le contrôle hématologique met en évidence une légère dépression du nombre des hématies et une hyperleucocytose à 11.040. Il n'existe toujours aucun réti-

culocyte circulant et la moëlle osseuse conserve les mêmes caractères. Le 18 Juin l'état clinique s'est normalisé, par contre le contrôle hématologique objective une anémie à 3.645.000 hématies, une hyperleucocytose sans éosinophilie, quelques réticulocytes ont réapparu. Enfin, le 25 Juin, marque la fin de la crise puisque le nombre des réticulocytes est cette fois supérieur à 1 % que l'anémie commence à se réparer (3.892.000 hématies).

Dès lors, le traitement va pouvoir être progressivement arrêté sans qu'aucune rechute ne survienne. Le contrôle sanguin et médullaire fait en octobre 1957 confirme la guérison totale (5.070.000 G.R. 7.040 G.B., 200.000 plaquettes;réticulocytose normale); la moëlle sternale est elle-même normale avec un rapport érythro-granulocytaire de 27-63

Observation n° 3, rapportée par Chorémis et Coll. (7)

Il s'agit ici d'une anémie secondaire à un érythème polymorphe ayant présenté dans son évolution une érythroblastopénie aiguë, dont l'évolution fut essentiellement suivie par la numération des réticulocytes.

Garçon de:5 ans admis dans le service le 11 Octobre 1959 pour une température élevée et éruption maculo-papulo-vésiculeuse envahissant la peau et les muqueuses. Le diagnostic fut celui d'érythème polymorphe et le malade mis à 30 mg de prédnisone per os par jour.

Laboratoire : G.B. 8.000; polyneutro 75 %; lymphocytes 20 %; éosinophile 5 %; Hb 8,75 %. Test de Coombs (-).

Dans le sang, le taux des réticulocytes était de 3 % et on notait une polychromatophilie modérée. Une anémie discrète déjà présente le jour de son admission fut attribuée à une déperdition sanguine par la peau et les muqueuses.

Evolution : sous l'effet du traitement par la prédnisone, l'état général s'améliora, la peau et les muqueuses se nettoyèrent et le 23 Octobre l'hémoglobine était de 10,5 %.

Les 8 jours suivants on notait une baisse progressive des réticulocytes et le 31 Octobre aucun réticulocyte ne fut retrouvé dans le sang circulant. La moëlle osseuse montrait une disparition complète des éléments de la lignée érythrocytaire et une augmentation des cellules jeunes. A partir du 31 Octobre et jusqu'au 8 Novembre 1959, le malade reçut 50 mg d'acide folique en I.M. par jour.

72 heures après la première dose d'acide folique, et tandis que les réticulocytes étaient encore à 0 %, une deuxième ponction

de moëlle fut pratiquée, qui montra une hyperplasie de la lignée érythrocytaire. Cependant tous les éléments de la lignée rouge étaient au stade de pronormoblastes. Le 4 Novembre, le taux de l'hémoglobine était descendue à 8 g %. Enfin, une réticulocytose à 4 % fut notée le 7 Novembre. La 3ème ponction de moëlle faite à ce moment, montrait que les normoblastes atteignaient 22 % des éléments nucléés de la moëlle. Le 9 Novembre, tous les stades de maturation étaient présents. L'hémoglobine était à 9,3 g % et les réticulocytes à 6 %

Observation n° 4 rapportée par Lejeune (24)

Illustre bien le caractère dramatique du tableau clinique et met en évidence l'importance de l'anémie au cours de l'hémolyse d'origine toxique.

B... Jean,Noël, 4 ans ½, est envoyé dans le service du Profes. Croizat par le Docteur Revol le 14 Mars 1952 pour anémie aiguë.

Antécédents : on ne relève aucun antécédent hémolytique familial; l'enfant s'est toujours bien porté.

Début de l'affection : le 8.3.52, la grand-mère de l'enfant lui donne quelques cuillères à café d'un"sirop pour les vers" , contenant de la santonine, de la fougère mâle, du semen contra,etc...

Trois jours plus tard, le 11.3.52, l'enfant accuse brutalement un état d'asthénie marquée qui s'accompagne d'une réaction fébrile.

Cet état va progressant et le 18.3.52, le médecin traitant constate une anémie à 2.300.000 G.R. avec hépato-splénomégalie.

Le 19.3.52, le Docteur Revol voit le malade et constate une anémie marquée avec absence presque totale d'érythroblastose médullaire. G.R. 1.280.000 - Hb 25 % - V.G. 0,9
G.B. 9.300

Myélogramme

Hémocytoblastes	1,5		Procythroblastes	1	
Para-Myéloblastes	0,5	5,5 %	G.R.N.	0,5	1,5
Myéloblastes	3,5				
Promyélo-neutro	5		Lymphocytes	22,5	
Myélo-neutro	16,5		M. Mono	7	32 %
Métamyélo N.	8,5	47 %	Gd. Mono	1	
Poly neutro	17,5				
Myélo éosino	3,5		Lymphoblastes	1,5	
Méta myélo éos.	0,5	11,5 %	Hémohistioblastes	0,5	4 %
Poly éosino.	7,5		Plasmocytes	2	

A l'entrée dans le service, le 19.3.52 : malade en état d'anémie aiguë auquel on pratique une transfusion d'urgence de 500 cm^3 de sang.

- Splénomégalie débordant les fausses côtes de 3 travers de doigt.
- Hépatomégalie 2 travers de doigt.

Le 20.3.52:

- Globules rouges 2.300.000 - Hb 38,6 % - V.G. : 0,82
- Globules blancs 9.600 Plaquettes normales.
- Erythrocytémie : il existe une microsphécocytose marquée :
  - Volume moyen V = 81
  - Diamètre moyen D = 5,7
  - Epaisseur moyenne E = 3,11
  - Indice de sphéricité D/E = 1,8

L'anémie se répare spontanément le 24.3.52 : G.R. 2.490.000
le 26.3.52 : 3.200.000

En même temps l'érythroblastose médullaire tend à revenir à la normale :

Myélogramme le 26.3.52

Myéloblastes	6		Erythro-baso.	3	
Promyélocytes	9		" polychr.	5	
Myélocytes	11	67 %	" orthroch.	4	13 %
Métamyélo	7		G.R.N.	1	
Poly Neutro.	34				
Poly éosino	3	3 %	Lymphocytes	10	13 %
			Monocytes	3	

Le 27.3.52 : la recherche d'anticorps complèts et incomplets agglutinants et hémolysants est négative aux différentes températures.

Le malade est mis aux extraits de foie et aux complexes vitaminiques B.

Le 30.3.52 : G.R. 3.000.000 - V.G. 0,83
G.B. 8.000
V.G. Moyen 83

Urines : urolibine +
Le malade reçoit une transfusion de 500 cm^3 de sang.

Le 1.4.52 : G.R. 4.140.000
G.B. 8.200

Tests hépatiques
Gros 2,6
Mac Lagan 6
Hanger ++

Bilirubine directe 0
indirecte 0,8

Le 3.4.52 G.R. 3.950.000 - V.G. 0,79.

Myélogramme

Hémohistioblastes	2		Proérythroblastes	2	
Myéloblastes	6		Erythrobaso	5	
Promyélocytes	4	63 %	" polych.	3	25 %
Myélocytes	11		" orthoch.	6	
Métamyélo	14		G.R.N.	9	
Poly Neutro	28				
			Lympho	3	6 %
Myélo éosino	2	3 %	Monocytes	3	
Poly éosino	1				

Le malade sort en excellent état.

Résumé :

Anémie hémolytique aiguë du type Lederer, Brill, survenue à la suite de l'ingestion d'un médicament contenant des substances hémolytiques. Erythroblastopénie médullaire passagère. Guérison rapide avec deux transfusions.

Observation n° 5, empruntée à Malinvand et Blondet (25)

Se rapproche beaucoup de la précédente. Il s'agit ici encore d'un accident d'hypersensibilité ayant entrainé une anémie aiguë du type Lederer Brill, avec érythroblastopénie secondaire.

Claudine G... reçoit le 6 Mai 1959, une injection de rappel de vaccin diphtérique-antitétanique de l'Institut Pasteur. Dans l'heure qui suit l'injection l'entourage trouve que l'enfant jaunit, est fatiguée devient pâle. Puis la température monte à 40°, cependant il n'y a aucune anomalie des urines. Le lendemain les signes persistent et Claudine sera hospitalisée à la Clinique pédiatrique du centre hospitalier de Limoges le 12 Mai.

Au moment de son entrée cette enfant présente une pâleur marquée, mais en partie masquée par un léger ictère. Il existe un purpura cutané discret prédominant au visage; la température est encore à 38°. Cependant, l'examen somatique ne retient aucun autre élément: le foie, la rate, les ganglions sont normaux, les urines et les selles ne présentent aucune anomalie. Par contre, l'examen hématologique objective une anémie profonde à 1.600.000 hématies et surtout l'absence de réticulocytes circulants. La leucocytose est de 5.650 avec 27 % de polynucléaires neutrophiles et 1 % de poly éosinophiles. Les plaquettes sont peu nombreuses, le T.S. est de 10' et le signe du Lacet est positif. Enfin, la moëlle osseuse, ici encore assez pauvre en cellules présente les mêmes caractères que celle de l'observation précédente.

Le lendemain, le purpura s'est étendu aux membres inférieurs, mais la température est redevenue normale. L'enfant est alors soumise à un traitement corticoïde de 300mg par jour de cortancyl auxquels sont adjoints 1000 γ de vitamine B_{12} et 25 cgt d'A.D.N. Mais on sursoit sous surveillance clinique et hématologique aux transfusions sanguines afin de ne pas masquer l'évolution de la crise.

Or, cette évolution est simple : en effet, le 22 Mai quelques réticulocytes (3 $^{0}/_{00}$) ont réapparu dans le sang et l'anémie ne s'est pas aggravée (1.680.000 hématies). Dans les jours qui suivent, l'amélioration se poursuit, comme en témoigne l'augmentation du nombre des réticulocytes et des hématies, cependant elle est assez lente et quelques transfusions de sang isogroupe sont effectuées pour hâter la guérison.

Le traitement corticoïde est interrompu 1 mois $\frac{1}{2}$ plus tard. L'enfant est assez bien colorée, le purpura a totalement disparu l'examen somatique en dehors de quelques petits signes d'hypercorticisme est normal. Cependant il persiste une anémie à 3.500.000 G.R. Un mois après l'arrêt du traitement, l'état clinique est sensiblement le même, le contrôle hématologique est identique, mais la moëlle sternale est normale. Dans les mois qui suivent on assiste à une ascension très lente du nombre des hématies et des plaquettes et en fait, il faudra attendre plus d'un an pour obtenir des chiffres subnormaux. A aucun moment de cette évolution les réticulocytes ne redisparurent du sang circulant.

Observation n° 6 : Prats Vinas, Saulida-Pares de Barcelone (31).

Les auteurs rapportent ici une crise d'érythroblastopénie d'étiologie mal précisée; l'origine infectieuse a été soupçonnée par une biopsie hépatique, chez un enfant présentant une résistance globulaire franchement diminuée.

Garçon de 4 ans. Dernier né d'une famille de 7 enfants. Les antécédents familiaux semblent normaux. Développement psycho-moteur de l'enfant est normal.

Antécédents pathologiques : rougeole à 3 ans ½. La famille a l'attention attirée par un abdomen volumineux. Il semble qu'il y ait eu des épisodes d'ictère.

Episode actuel : il y a 1 mois, l'enfant a présenté une fièvre élevée durant 24 heures. 2 jours avant son admission dans le service, nouvel épisode fébrile avec prostration. Entre ces deux épisodes, l'enfant présentait une atteinte discrète de l'E.G.

Examen à l'entrée : bon état de nutrition. Pâleur importante de la peau et des muqueuses. Léger souffle systolique fonctionnel. Splénomégalie de trois travers de doigts, hépatomégalie de deux travers de doigts et demi. Rien à signaler par ailleurs.

Evolution : durant les 40 jours d'hospitalisation : fièvre en clocher pendant les 7 premiers jours puis apyrexie. Traité par Terramycine à la dose de 200 mg/jour par voie parentérale durant 5 jours. En même temps on administra de la prédnisone durant 25 jours à la dose de 30 mg/jour. Au 5ème jour de son entrée on institua un traitement de Streptomycine et I.N.H. durant 20 jours, devant la suspicion d'un processus spécifique que l'on ne put mettre en évidence a posteriori. Finalement l'unique traitement fut un traitement de protection hépatique.

Examen de laboratoire : à son entrée : hématies 1.700.000 - Hb 35 % - V.G. 1, Leucocytes 3.500 avec discrète déviation à gauche de la formule d'Arneth et 56 % de lympho-monocytes. Réticulocytes 13 %, plaquettes 198.000. Test de Coombs direct et indirect (-). Résistance globulaire : hémolyse initiale 0,64 %. Hémolyse totale 0,38 %. Bilirubinémie 8,5 mg °/$_{oo}$ dont la réaction directe est légèrement + et la réaction indirecte très +. Dans les urines urobiline + Pigments +. Sels biliaires -. Séroagglutination négative - Hémoculture (-).

Myélogramme : médullaire rare avec absence presque complète de la série érythropoïétique. Pas d'anomalie dans la série blanche. Absence de parasites.

Protéinogramme totalement normal ; épreuves de coagulation T.S. - T.C. Lacet prothrombine et consommation de prothrombine normales. Aucun signe de diathèse hémorragique durant toute l'évolution de la maladie. La courbe de Price Jons présentait une déviation à gauche marquée avec valeur maxima à 6 microns.

A 8 jours de son admission étant donné l'intensité de l'anémie, on pratiqua une transfusion de 150 cm^3. Dès lors, l'état général de l'enfant s'améliora nettement et la pâleur s'atténua progressivement.

Ainsi au 20ème jour d'hospitalisation, les G.R. étaient remontées à 2.700.000 et l'on notait alors un taux de réticulocytes à 30 °/$_{oo}$. Une nouvelle ponction de moëlle fut pratiquée; elle montra : Médullaire abondante hyperplasique, avec prédominance de la série rouge (44 %) sur la blanche. Dans la lignée érythropoïétique, on notait de nombreuses formes immatures, mitoses, érythroblastes binuclées, donnant tout à fait l'impression qu'il s'agissait d'une hypergénération de la série rouge.

Dans un but étiologique on pratiqua une biopsie hépatique qui montra une "hyperplasie réticulaire discrète avec signes d'érythro-

phagocytose : aspect d'hépatite". Cette biopsie fut effectuée avant l'amélioration clinique du malade. A la phase de récupération on entreprit une étude de la résistance globulaire qui se montra franchement diminuée. L'hémoglobine fut étudiée du point de vue de son comportement en présence des alcalis et le résultat fut normal. Dans l'entourage du malade, seule la plus jeune soeur fut examinée. Son unique anomalie fut de présenter une courbe de Price Jons déviée à gauche.

Observation n° 7 - Kho Odang et Markum (18)

Est un des aspects d'érythroblastopénie survenant chez des sujets atteints de carences protéiques graves.

Fadilah H..., enfant âgée de 11 mois était admise dans le service par la consultation externe pour anémie et hépatosplénomégalie. Elle présentait une fièvre modérée depuis trois mois avant son admission.

Nourrie dès le 4ème jour de la vie par du lait acidifié, le sein avait été arrêté dès le 4ème jour. A cela, on ajoutait des purées de riz et légumes à partir de l'âge de 9 mois; bananes depuis l'âge de 10 mois. Le développement physique avait été normal. Elle avait eu la rougeole et la varicelle. Un ascaris avait été trouvé une fois dans les selles.

A l'examen physique on notait : enfant très hypotrophique pesant 5 kg, mesurant 65 cm. Apathique et paraissant nettement anémique. Son tonus musculaire et son turgor étaient nettement insuffisants. La température était normale, le pouls rapide bien frappé. Poumons et coeur, rien,à signaler. La rate était perçue à 2 travers de doigt du rebord costal de consistance plutôt ferme; le foie à 3 travers de doigts plutôt ferme lui aussi. Adénopathie cervicale, axillaire et inguinale.

Laboratoire : l'image sanguine montrait : Hb 9,6 g/100 ml. Erythrocytes 3.540.000 - Hématocrite 26 % - volume microscopique moyen 74 μ^3 - Réticulocytes 1,3 % - Leucocytes 11.600 (polynucléaires 66 - Lymphocytes 31 - Monocytes 2). Réactions du paludisme négatives. Les selles contenaient des oeufs d'ascaris. Urines Rien à signaler.

La moëlle osseuse montra : richesse en cellules et peu de graisse :le système érythropoïétique était actif et on notait quelques mégaloblastes acidophiles, quelques granulocytes contenaient des

vacuoles. Les mégacaryocytes étaient en nombre normal.

L'enfant fut alimentée par du lait acidifié en quantité adéquate, et nourriture solide, fruits, complexe vitaminique B et vit.C Le poids de l'enfant augmenta, mais on notait alors dans le sang une chute du nombre des réticulocytes à 0,6 % . La moëlle osseuse était toujours riche en cellules, il y avait une aplasie du système érythropoïétique, avec quelques pro-érythroblastes géants et quelques cellules géantes réticulaires.

Une semaine plus tard, le nombre des réticulocytes était progressivement remonté à 5,9 % et la moëlle osseuse s'améliorait. Quelques mégaloblastes étaient encore présents. L'enfant quittait le service en bon état deux semaines plus tard, avec une N.F.S. normale.

Résumé : il s'agit d'une enfant de 11 mois présentant un état de malnutrition avec anémie mégaloblastique, ayant présenté une crise aplasique 16 jours après l'hospitalisation. Une alimentation appropriée avec vitamine et acide folique améliora l'E.G. de l'enfant qui quitta le service 3 semaines plus tard en bon état.

Observation n° 8 - Cas personnel.

Christian J..., âgé de 16 mois est le deuxième enfant d'une famille de 2. Son frère, âgé de 2 ans ½ est bien portant ainsi que son père et sa mère. Son développement psycho-moteur est normal. Il n'y a pas d'antécédents pathologiques.

Le début des troubles remonte au 15 Octobre 1951. A cette date apparait une éruption non prurigineuse faite de plaques rosées sur le front, le dos, les genoux. En même temps, élévation thermique à 38°.

Le médecin qui voit l'enfant fait le diagnostic de rubéole, à cause de l'existence de ganglions occipitaux nombreux et d'une rate palpable; il fait pratiquer une numération globulaire et formule sanguine, qui se montrent strictement normales.

L'enfant reçoit alors un traitement comprenant du Gardénal , campho-pneumine et bismuth par voie rectale.

Les jours suivants l'éruption s'étend et se généralise, devient franchement érythémateuse, avec impression de prurit, tandis que la température s'élève à 39°5 - 40°. Bientôt apparaissent des plaques violettes, lie de vin, s'accompagnant d'un certain degré d'oedème des membres et aux symptômes précédents, s'ajoutent des troubles digestifs, vomissements et diarrhée, et un catarrhe naso-laryngo-trachéal avec toux un peu rauque. Ceci jusqu'au 1er Novembre.

On porte le diagnostic de rougeole ecchynotique malgré l'absence de signe de Koplick, et entreprend un traitement de pénicilline et streptomycine intra musculaire que l'enfant reçoit pendant 8 jours.

Un début d'amélioration se manifeste alors. L'éruption pâlit progressivement et disparait. La température baisse régulièrement

jusqu'à 37°5. L'entrain et la gaité de l'enfant réapparaissent, mais celui-ci semble se fatiguer rapidement. La coloration des téguments parait encore normale.

Tout semble rentré dans l'ordre quand le 8 Novembre, les parents s'inquiètent d'un changement rapide du comportement de l'enfant. Il ne joue plus, refuse toute nourriture, surtout devient particulièrement pâle. Sa température est à 37°7.

Le médecin qui revoit l'enfant pour la troisième fois constate la pâleur, une rate toujours palpable et de nombreux ganglions occipitaux et cervicaux; il fait pratiquer un nouvel examen sanguin qui montre :

1.810.000 G.R. - Hb 50 % - V.G. 1,2
6.200 G.B. - avec 7 % de poly-neutro
72 % de lymphocytes
19 % de Grands lympho
et 2 % de monocytes

Sans formes jeunes ni anormales.

C'est sur ces entrefaits que l'enfant est hospitalisé dans le service.

Examen à l'entrée dans le service du Professeur Julien. Marie. Mais, le 10 Novembre 1961 :

Bon état de nutrition : enfant grognon et fatigué présentant surtout une grande pâleur de la peau et des muqueuses. Pas de subictère. La température est normale. On note au coeur des bruits rapides avec un petit souffle systolique. L'examen pulmonaire est normal. L'abdomen est souple; le foie normal, la rate est nettement palpable, un peu ferme perçue à 2 travers de doigts au-dessous du rebord costal. On note en outre quelques petits ganglions épitro-

chléens, les aires ganglionnaires axillaires et inguinales sont normales.

Au niveau de la peau, une desquamation discrète, sans purpura ni ecchymose.

Evolution

L'évolution de la maladie, durant les 28 jours qu'il demeura dans le service de pédiatrie fut la suivante : apyrexie durant toute l'hospitalisation, exception faite d'un clocher à 38° au 15ème et 16ème jour avec discrète diarrhée. Il fut traité par la pénicilline à la dose de 1 million d'unité, par voie parentérale durant les 14 premiers jours; en même temps on administra de la prédnisone à la dose de 25 mg par jour pendant 5 jours, puis doses rapidement régressives jusqu'au 23ème jour où elle fut arrêtée.

Examen de laboratoire : à son entrée :
Numération formule sanguine :

Hématies 1.440.000 - Leucocytes 7.000 avec 2 % de polynucléaires neutrophiles, 96 % de lympho-monocytes et 2 % de plasmocytes.

Test de Coombs (-) - Bilirubine 57 mg/°/$_{oo}$. T.S. 2 minutes. T.C. sur lame 6 minutes. Aucun signe de diathèse hémorragique durant toute la durée de la maladie. Culot urinaire normal.

Le myélogramme (sternal):

Absence presque complète de la série érythropoïétique :
1 érythroblaste basophile pour 500 éléments environ. Dans la série blanche : Myéloblastes 12 % - Promyélocytes Neutrophiles 5 % - Myélocytes neutrophiles 37 % avec aspect jeune des myélocytes (cytoplasme basophile et nucléoles dans le noyau) métamyélocytes neutrophiles 19 % - Granulocytes neutrophiles 0,5 %.

Au premier jour de son entrée, étant donné l'intensité de l'a-

némie, une transfusion de 200 cm^3 de sang est pratiquée; renouvelée au 6ème et 9ème jour. Dès ce moment, l'état général de l'enfant s'améliora nettement; la pâleur qu'il présentait à l'arrivée s'estompa progressivement. Ainsi au 14ème jour de son entrée, les hématies étaient remontées à 3.000.000. Quelques jours plus tard, une nouvelle ponction médullaire fut pratiquée et donna le myélogramme suivant :

37 % d'éléments de la lignée rouge avec 5 % d'érythroblastes basophiles, 19 % de polychromatophiles, et 13 % d'érythroblastes orthrochromatiques.

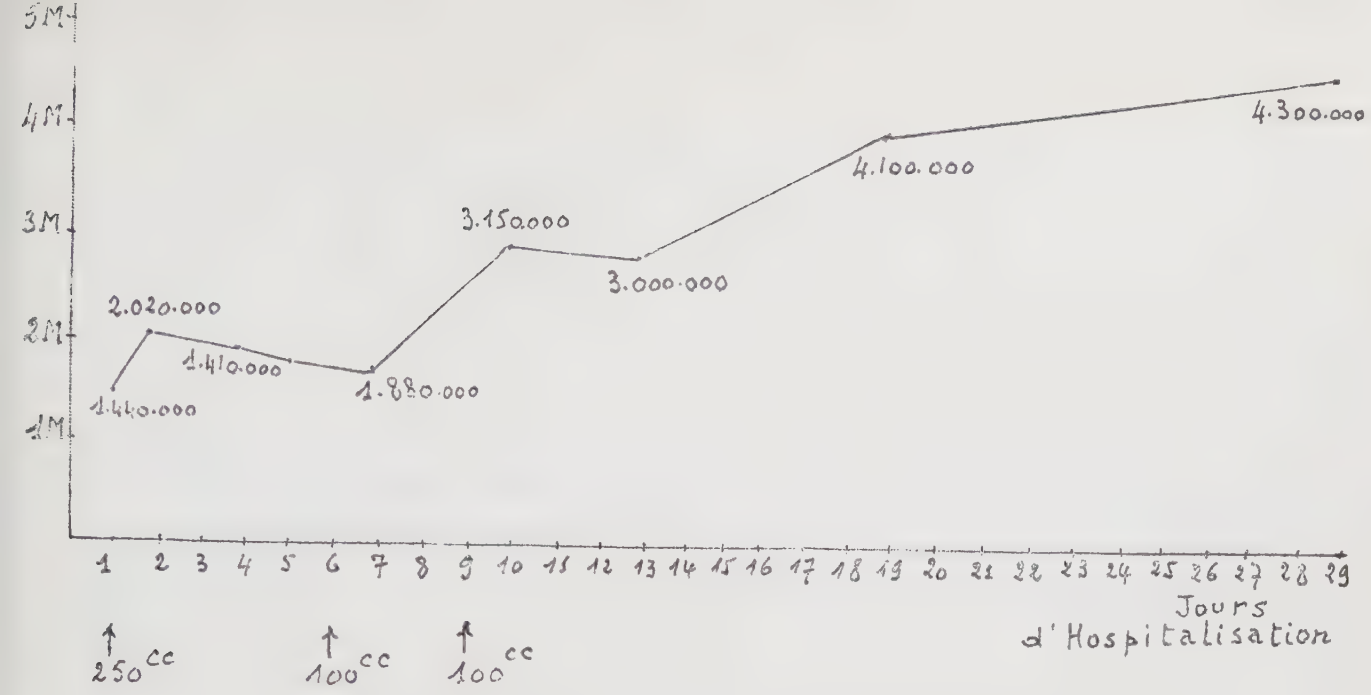
55 % d'éléments de la lignée granulocytaire normalement répartis.

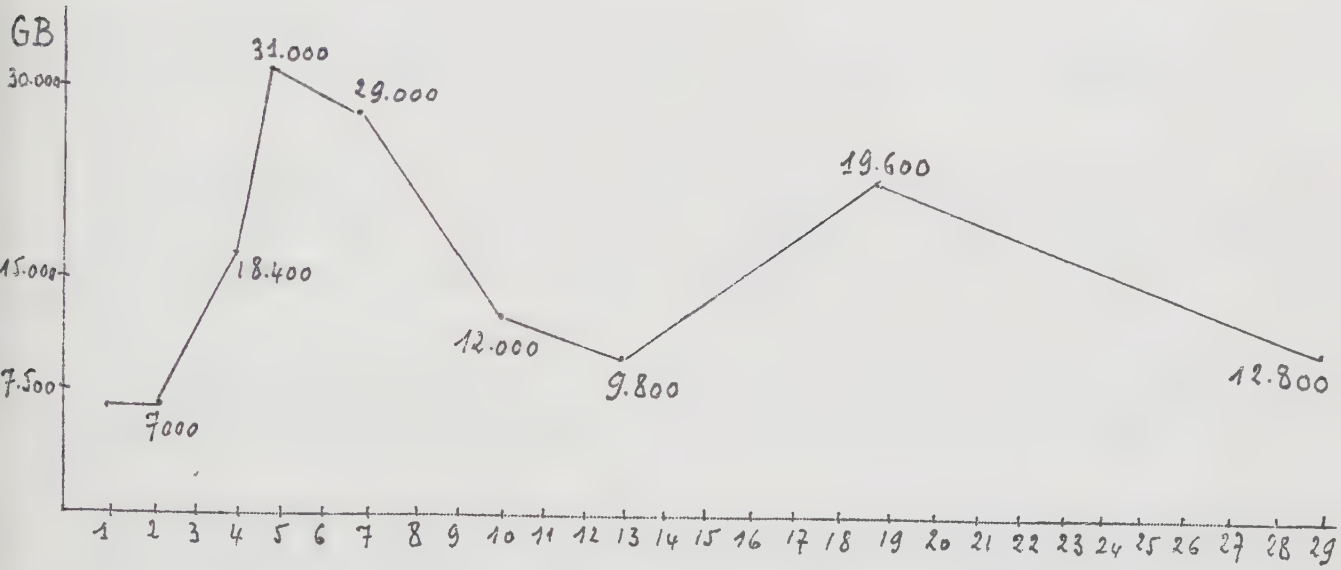
Enfin, signalons l'apparition dans le sang circulant dès le 4ème jour d'une leucocytose ayant atteint une fois le chiffre de 31.400 G.B., comme dans un cas décrit par Owren (30). Ils revinrent progressivement à un taux normal, au fur et à mesure que les globules rouges réapparaissaient dans le sang à un taux normal.

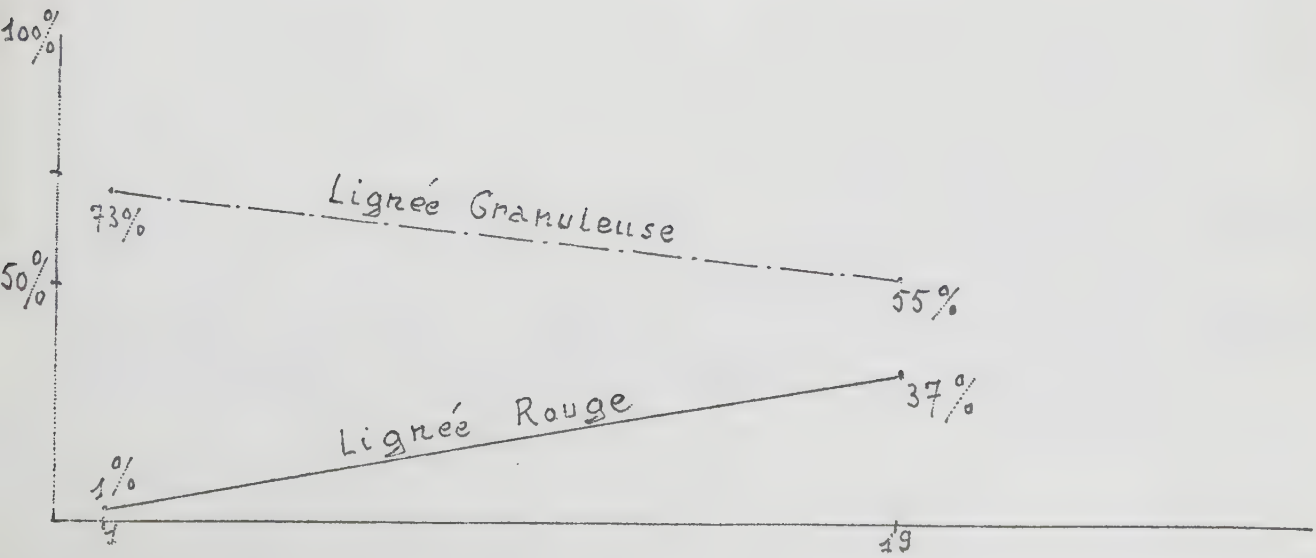
Nouvelle bilirubinémie au 18ème jour : 5 mg $^0/_{00}$.

Recherches étiologiques :

Afin d'éclairer le diagnostic étiologique de cette affection on effectua diverses recherches virales . La tentative d'isolement d'un virus sur cellules de rein de singe fut négative, à partir de l'extrait des matières fécales du malade. Les réactions sérologiques, à la recherche d'anticorps pour les virus de grippe A, B et D ainsi que virus A.P.C., coxakie et adénovirus, virus herpétique furent négatives. Le taux des antistreptolysines fut normal à 20 u /ml. Seul le sérodiagnostic de la toxoplasmose fut moyennement positive (titre de l'ordre de 1/125) tandis que la même réaction pratiquée chez la mère fut négative. Cependant, la même réaction pratiquée chez l'enfant 10 jours plus tard se montra négative.


5M
4M
3M
2M
1M
1.440.000
2.020.000
1.410.000
1.880.000
3.150.000
3.000.000
4.100.000
4.300.000
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
Jours d'Hospitalisation
250cc
100cc
100cc


GB
30.000
15.000
7.500
7000
18.400
31.000
29.000
12.000
9.800
19.600
12.800
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29


100%
50%
Lignée Granuleuse
73%
55%
Lignée Rouge
1%
37%
1
19

D I S C U S S I O N

S'agit-il dans notre observation d'un syndrome d'Owren Gasser tel que nous l'avons défini ? On ne peut s'empêcher de reconnaître les nombreuses similitudes entre notre cas et ceux rapportés plus haut.

- Le début, marqué souvent par l'existence d'une éruption érythémato-maculeuse avec parfois aspect purpurique et accompagné d'un syndrome infectieux important avec adéno et splénomégalie.

- L'apparition secondaire d'une anémie franche et en même temps le signe capital, l'absence quasi complète dans la moëlle osseuse des éléments de la lignée érythrocytaire.

- Enfin, l'évolution, la restitution complète en quelques jours, avec la poussée leucocytaire contemporaire de la guérison.

Cependant, nous n'avons pas constaté la présence dans la moëlle des cellules géantes "polypoïdes", aspect devenu classique depuis les descriptions d'Undritz. Mais il est à noter que cet aspect pour très fréquent qu'il soit, n'est pas absolument constant et ne peut faire écarter le diagnostic d'érythroblastopénie d'Owren Gasser. De nombreuses observations en effet, ne font pas état de cet aspect particulier de la moëlle osseuse. Chernof et Josephson (6) déjà n'avaient noté la présence de telles "cellules géantes" dans seulement deux de leurs cinq malades. De même Chorémis (7), dont nous rapportons plus haut une observation (n° 7) n'a trouvé ces cellules que dans un cas sur les dix observations rapportées.

Reste enfin le problème étiologique de la crise aplasique dans notre observation.

La première hypothèse est celle qui fait intervenir un mécanisme allergique. L'intervalle de 2 à 3 semaines entre le début de l'infection et l'"attaque" de crise aplasique, pourrait suggérer la survenue d'un mécanisme allergique secondaire; cependant, il est difficile de soutenir une telle hypothèse devant l'absence de tout signe d'allergie : pas d'éosinophilie sanguine, aucun antécédent asthmatique ou autre n'a pu être retenu chez l'enfant; aucun élément de cette nature n'a été retrouvé aussi bien chez le frère que chez les ascendants.

La deuxième hypothèse est celle d'une intoxication. Divers produits peuvent alors être incriminés. L'enfant avait reçu le 18 Octobre, quelques jours après le début clinique de l'affection, une préparation en gouttes contenant du Gardénal . Gasser (14-15) a rapporté un cas où une intoxication par les barbituriques avait été responsable d'une érythroblastopénie aiguë. Mais il s'agissait de luminol, produit nettement plus toxique. Il faudrait admettre donc une hypersensibilité de l'enfant à ce produit ce qui nous ramènerait au cas précédent.

D'autres produits pourraient être tenus pour responsables dans notre observation. En effet, en septembre les parents avaient pulvérisé tous les soirs la chambre de l'enfant avec un insecticide contenant du Lindane et de l'Allethrine. A cette époque, les parents eux-mêmes avaient été indisposés : la mère avait présenté des vertiges pendant une semaine, et le père quelques vomissements. Vers le 4 Octobre, l'enfant avait reçu pendant 4 jours un sirop vermifuge. Enfin, il avait été badigeonné en même temps par une crême antiprurigineuse (du dolmix) contre les piqûres de moustiques. Il est possible que chacun de ces produits puisse être responsable de l'érythroblastopénie (jusqu'aux piqûres de moustiques comme dans un cas de Gasser (14 - 15), mais nous n'avons pu vérifier cette hypo-

thèse. Pourquoi les autres membres de la famille, et en particulier le frère de l'enfant n'ont-ils pas présenté une anémie ? Cette objection est peu valable, puisque l'anémie au cours de l'érythroblastopénie ne se manifeste que chez les sujets qui ont un raccourcissement de la durée de vie de leurs hématies. Les autres membres de la famille auraient pu présenter une crise aplasique latente. L'hémolyse discrète mais incontestable qu'a présenté notre enfant aurait permis l'extériorisation du blocage médullaire. Cependant, le temps de latence entre l'utilisation de ces produits et l'apparition de l'affection n'est pas en faveur d'une telle hypothèse.

Reste enfin une dernière possibilité, celle d'un processus infectieux. Toutes les recherches virales pratiquées ont toutes été négatives. Il reste donc à envisager la possibilité d'une toxoplasmose acquise. Le test de lyse des parasites, ainsi que la réaction de fixation du complément se sont révélées faiblement positives chez l'enfant à un premier examen, alors que les mêmes réactions ont été franchement négatives chez la mère. S'agirait-il alors d'une anémie hémolytique due au toxoplasme, comme dans l'observation de Hoppeler et Brisson (17). N'est-il pas possible aussi, que le toxoplasme ait été en même temps l'agent responsable du blocage au niveau de la moëlle de la lignée rouge ? Dominguez Carmona (11) a montré que la localisation médullaire du parasite est possible mais particulièrement difficile à mettre en évidence. Le toxoplasme aurait été la cause, d'une part de l'anémie hémolytique et d'autre part de l'érythroblastopénie aiguë. Le deuxième examen négatif semble infirmer cette hypothèse.

A quoi pouvons- nous penser encore ?

A un trouble nutritionnel, carence vitaminique ou autre, dû à l'épisode infectieux sévère et à la diète qui en a été la conséquence pendant près de deux semaines, du fait même de l'anorexie que présentait l'enfant. Ou encore à un agent infectieux viral spécifique que nous ne pouvons mettre en évidence par les méthodes d'investigations actuelles et que l'avenir dévoilera ...

C O N C L U S I O N

L'observation originale, rapportée ici, d'un syndrome d'Owren Gasser nous a donné l'occasion d'une synthèse des faits hématologiques actuellement réunis sous ce vocable.

Il s'agit d'une érythroblastopénie aiguë transitoire survenant au cours d'affections très diverses : anémies hémolytiques surtout, acquises ou constitutionnelles, mais aussi maladies infectieuses spécifiques ou non, intoxications, processus toxi-allergiques.

La survenue d'un syndrome d'Owren Gasser n'est pas toujours évidente, en particulier lorsque la sidération médullaire n'influence pas profondément le taux des hématies circulantes : dans ces cas l'étude systématique de la réticulocytopénie et celle de la moëlle osseuse permettent seules de saisir la réalité d'un processus aplasique spontanément réversible. Cette importante notion donne à penser qúe l'érythroblastopénie aiguë d'Owren Gasser représente plus qu'une curiosité hématologique et c'est à la lumière de cette notion que sa fréquence réelle reste encore à préciser.

L'étiologie et le mécanisme du syndrome sont hypothétiques: cette réaction aplasique univoque semble répondre en apparence à des agressions de nature très diverses : germes, toxiques, allergènes; peut-être faut-il invoquer pour l'expliquer la conjonction d'un facteur exogène et d'une prédisposition individuelle qui reste à démontrer.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur JULIEN MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

I - BATTLE J.D. " Hereditary spherrocytosis. Pathogenesis of the hemolitic crisis". Am. J. Med. Sc. 1952 - 224 - 82.

II - BETKE K., DEBOTIN F., SANTHOFF R.

" Aplastiche krise bei konstitutionnelle hämolytischen ikterus". Deursche Med. wich 1955 - 1358 - 80.

III - BERNARD et NAJEAN

"L'insuffisance médullaire relative". Revue Française d'études cliniques et biologiques. Fév.1960 Vol. 5 - Nº 2.

IV - CAZAL P. "Erythrocytes et erythropathies". I vol. Paris 1957 - Masson Ed.

V - CAZAL, IZARN et EMBERGER

" Erythroblastopénie aiguë de Gasser. Etude cargométrique". Le sang. 1959 - 30 - I.

VI - CHERNOF et JOSEPHSON

" Acute erythroblaspénia in sichle cell anemia and infection mononucleons ". Am. 5. Dis Chid. 1952. 82. 310.

VII - CHOREMIS CB. "Crise aplastique au cours de maladies infectieuses, 10 cas". Helv. Paediat. Acta. 1961 - 16 - 2 - 134 - 145.

VIII - DAMESHEK W., BLOOM M.L.

" The events in the hemolitic crisis of the hereditary spherocytosis ". Blood 1948 - 3.1381.

IX - DI GUGLIEMO " Les hémopathies aiguës dans le benzinisme chronique ". Le sang. 1955 - 26. 244.

X - DI GUGLIELMO et LANNACCONE A.

Inhibition of the mitose and regressive changes of erythroblasts in acute erythropathy causes by occupational benzene poisonning ". Acter Haematolol. 1958 - 14. 144.

XI - DOMINGUEZ Carmona

" Bulletin de la société de pathologie exotique ". 1960 53 - I. 32.35.

XII - BRION, BRETAN M. COTTERAN P.

" Sur la leucopénie infectieuse des chats". C.R. Soc. Biol. 1954, 148 - 355.

XIII - GASSER C. "Erythroblastopénie aiguë dans les anémies hémolytiques ". Le sang nº 3 - 1950 - 21.237.445.

XIV - GASSER C. " Akute erythroblastopénie ". Sweiz Med. woch 1949 - 79 - 837 - 839.

XV - GASSER C. " Akute erythroblastopenia ". Helv. Ped. Acta 1949 4 ; 107 - 143.

XVI - HOPPELER A., BRISSON J., PAPILLON A., et CHARDAC R.

" Anémie hémolytique aiguë chez un enfant de 5 ans découverte de toxoplasme dans le sang circulant."

XVII - KHO L.K., O DANG and A.H. MARKUM

" Acute erythroblastopenia (aplastic crisis) in children with megaloblastic anemia ". Paediat. 1961 196 - 6 - 379-388.

XVIII - KHO Lien Keng

" Erythroblastopenia with geant proerythroblasts in Kwashiorkor ". Blood 1957 12. 171-181.

XIX - KOLBL H. " Subsepsis allergica mit akuter erythroblästopenie und abnomer Riesenproerythroblastenbildung". Wiener Ztschr. Kinderheilk 1954 - 75 - 575.

XX - LEIBETSEDER F." Die erythropoïese beim Hämolytschen ikterus". Le sang 1950 - 21 - 155-161.

XXI - LEIBETSEDER F.

" Recherches cargométriques sur les érythroblastes normaux et pathologiques ". Rev. Hematol. 1954 9 - 158 - 172.

XXII - LEIKIN J.L. " The aplastic crisis of sickle cell disease " A.M.A. J. Dis. Child. 1957 - 93 - 128.

XXIII - LEJEUNE E.

" Les syndromes hémolytiques acquis. Etude clinique et immunologique ". Thèse Doctorat en Médecine Lyon 1953 - 54 - Nº 143. I vol. 248 p.

XXIV - MALINVAUD G., BLONDET P.

" Les érythroblastopénies aiguës de type Owren Gasser ". Journal de Médecine de Bordeaux, Sept. 1961. 9. 1184-1192.

XXV - MANIOS " Erythroblastopénie aiguë bénigne ". Thèse pour le Doctorat en Médecine. Tessalonique 1956.

XXVI - MARCHAL G., BILSKI PASQUIERG et M. VORIAS

"Arrêt de la série érythroblastique dans la sphérocytose constitutionnelle. Etude cargométrique de deuc cas familiaux ". Le sang. N° 3 - 1960.

XXVII - MARJOLIS J. " Aplastic crisis in congenital hemolytic crisis". Description of three cases. Med. J. Am. 1953 - 2. 100.

XXVIII - NAJEAN Y. " Etudes expérimentales et cliniques de diverses insuffisances de l'érythropoïèse". Thèse Paris 1959.

XXIX - OWREN P. " Congenital hemolytic jaundice. The pathogenis of the hemolytic crisis ". Blood : the journal of hematology, Vol. III - 1948.

XXX - PRATS - VINAS J. - SANLIDA-PARES J/

" Erythroblastopenia aguda ". Boletin de la Sociedad Catalana de Pediatria. Sept-Oct. 1959 81.

XXXI - SANSONE G. et PIGA AM.

" Erythroblastopenia akuta nel bambino senza constituzione emolitica ". Haemat. Archivio 1958 43-41.

XXXII - SINGER M., MOTULOKY A. et WILE S.

"Aplastic crisis in the sickle cell anemia ". Journal Lab. Clin. Med. 1950 - 35 - 721 - 735.

XXXIII - UNDRITZ E. " Discussion de la communication de Gasser ". Sweiz Med. woch 1949 - 79 - 837-839.

XXXIV - VERAS et MANIOS

" Anémie hémolytique acquise par auto-immunisation ayant présenté dans son évolution une aplasie érythroblastique aiguë". Arch. Françaises de Pédiatrie 1956 - 13 - 1046.

XXXV - VORIAS " Une application de la cargométrie : le blocage de la série érythroblastique ". Thèse Athènes 1960.

XXXVI - WOLF J.A. et VON HOFE F.M.

" Familial erythroïd multinuclearity ". Blood 1951 - 6 - 1276-1283.

XXXVII - KHO KENG O DANG O et THAJEB S.

" Erythroblastopenia (aplastic crisis) in childhood in Djakarta ". VIIIème Congrès international d'Hématologie - Tokyo 1960.

XXXVIII -GASSER C. " Aplasia of erythropoïesis; acute and chronic erythroblastopenia or price (red cells) aplastic anemia in childhood". Ped. Clin. N. Amer. 445. (1957).

XXXIX - LELONG M., JOSEPH R., FOLONOWSKI C., DESMONTS G. et COLIN J.

" L'anémie chronique avec arrêt de la maturation normoblastique (type Blackfan - Diamond). Arch. Franc. Pediat. 8 - n° 5 - 1951.

XXXX - RICHET G., ALAGILLE D., et FOURNIER E.

" L'érythroblastopenia aiguë de l'anurie ". Presse Med. Paris 62 - 50 - 1954.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90